



WO 9602520A1

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

C07D 249/12, 249/14, 249/08, 401/06,  
401/12, 403/12, 401/14, A61K 31/41,  
31/505, 31/435, 31/53

A1

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02781

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 25 144.0

15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-  
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLEND AHL, Beate  
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-  
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg  
21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer  
[DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545  
(US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen  
49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];  
Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHEN-  
DORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5,  
D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE];  
Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER,  
Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim  
(DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach  
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,  
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

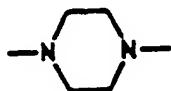
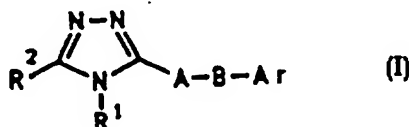
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

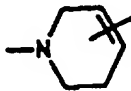
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE-D<sub>3</sub>-LIGANDS

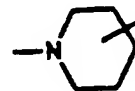
(54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D<sub>3</sub>-LIGANDEN



(a)



(b)



(c)

(57) Abstract

The present invention relates to triazole compounds of formula (I) in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> stand for H or different substituents, A stands for a bivalent group, B stands for a rest of the formula (a), (b) or (c) and Ar stands for optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl or triazinyl. The compounds of the invention have a high affinity for the dopamine-D<sub>3</sub>-receptor and are therefore usable for the treatment of diseases responding to dopamine-D<sub>3</sub>-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für H oder verschiedene Substituenten bedeuten, A für eine zweiwertige Gruppe steht, B für einen Rest der Formel (a), (b) oder (c) steht und Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D<sub>3</sub>-LIGANDEN

5

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorliganden  
0 ansprechen.

5

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. Die US-A- 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 beschreiben Triazolverbindungen, welche anti-allergische Aktivität besitzen.

0

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

5

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

0

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren.

5

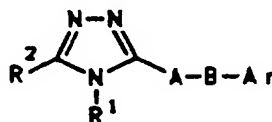
Sokoloff et al., Nature 1990, 347 : 146-151, haben einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren von den D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorverbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten  
 5 Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D<sub>3</sub>-Rezeptoren.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und eine  
 10 nur geringe Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D<sub>3</sub>-Liganden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Triazolverbindungen der Formel I:

15



20

worin

- A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen-  
 gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe  
 umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>,  
 25 CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, COO, OCO, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylen oder einer  
 Doppel- oder Dreifachbindung,  
 B für einen Rest der Formel steht:

30



35

- $R^1$  für H,  $CO_2R^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl oder  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;
- $R^2$  die für  $R^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $CF_3$ ,  $SR^3$ , Halogen oder CN steht;
- $R^3$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist, steht;
- $R^4$  die für  $R^3$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^3$  oder  $CO_2R^3$  steht;
- Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^4$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkinyl, Halogen, CN,  $CO_2R^3$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^3$ ,  $SO_3R^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $SO_2NR^3R^4$ ,  $SR^3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Halogen,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$  oder  $CF_3$  und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin- $D_3$ -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum  $D_2$ -Rezeptor nebenwirkungsärmer als klassische Neuroleptika sind bei denen es sich um  $D_2$ -Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen, und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von

Schlafstörungen und Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

5

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

10

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl etc.

15

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen.

- 20 Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder an dem Ende der Kette angeordnet sein so, daß sie die Kette mit dem Triazolrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt.
- 25 Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

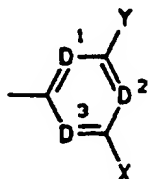
- 30 Vorzugsweise stehen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>- oder OR<sup>4</sup>.

- Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter Halogen, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, SR<sup>3</sup> und CN, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

35

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, ist ein verzweigter Rest, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butyl-Gruppe bevorzugt.

- 5 Ar weist vorzugsweise mindestens einen Substituenten auf und steht insbesondere für



- 5 worin D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Substituenten des Restes Ar stehen.

Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

- 5 Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

- 5 Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin-, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

B steht vorzugsweise für



5.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, Cyclohexylen, insbesondere 1,4-Cyclohexylen, und einer Doppel- oder Dreifachbin-

10      dung, wobei R<sup>3</sup> wie oben definiert ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin

15      R<sup>1</sup>      für H, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

         R<sup>2</sup>      für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unab-

20      hängig voneinander für H, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, oder CF<sub>3</sub> steht;

A      wie in Anspruch 3 definiert ist, und

Ar      für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls

25      einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter

H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Halogen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

30

35      Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin



- $R^1$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen, steht;
- $R^2$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen,  $NR^3R^4$ , wobei  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen,  $OR^4$ , wobei  $R^4$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht, oder  $CF_3$  steht;
- A für  $C_1-C_{10}$ -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe  $NR^3$  umfaßt, wobei  $R^3$  wie oben definiert ist;
- Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN,  $SR^3$ , Halogen,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl,  $OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CHF_2$  und  $CF_3$ , wobei  $R^3$  und  $R^4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen.

Besonders bevorzugt sind dabei die Verbindungen der Formel I, worin

- A für  $SC_3-C_{10}$ -Alkylen,  $OC_3-C_{10}$ -Alkylen oder  $NR^3-C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, wobei  $R^3$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht,

$R^1$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht;

$R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;

- B für



steht:

- Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $OC_1-C_8$ -Alkyl,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  oder CN stehen.

Insbesondere weist Ar zwei Substituenten auf, die sich in 3- bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent  $CF_3$ ,  $CHF_2$  oder  $C_1-C_8$ -Alkyl und der andere Substituent H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $C_1-C_8$ -

Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

- 5 R<sup>1</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,  
R<sup>2</sup> für H, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder OR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl stehen;  
A für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine  
10 Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, wobei R<sup>3</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung;  
und  
B wie oben definiert ist.

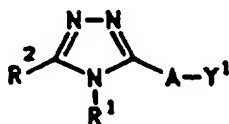
- 15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin  
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;  
20 R<sup>1</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder OR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl  
25 oder Halogen substituiert ist, steht; und  
R<sup>2</sup>, A und B wie oben definiert sind.

Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als  
30 physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und  
35 Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z.B. beschrieben in Houben Weyl, "Handbuch der Organischen Chemie", 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Band E8/d, S.479ff; und A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl. Pergamon Press 1984, insbesondere Vol. 5, part 4a, S. 733ff und der dort zitierten Literatur. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

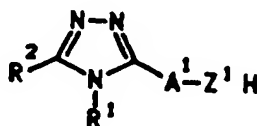
Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



worin  $Z^1$  für O, S oder  $NR^3$  steht und  $A^1$  für  $C_0$ - $C_{18}$ -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

5



10

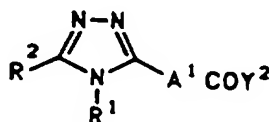
worin  $Y^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und  $A^2$  für  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkylen steht, wobei  $A^1$  und  $A^2$  zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umgesetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe  $COO$  oder  $CONR^3$  umfaßt:

15

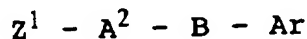
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

20



25

worin  $Y^2$  für OH,  $OC_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und  $A^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



30

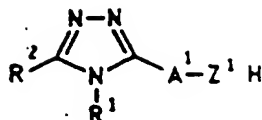
worin  $A^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und  $Z^1$  für OH oder  $NHR^3$  steht, umgesetzt,

35

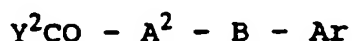
iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe  $OCO$  oder  $NR^3CO$  umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV

11



worin  $Z^1$  für O oder  $NR^3$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin B und  $Y^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol oder ein Keton, wie Aceton oder Methyl ethylketon.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder

Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

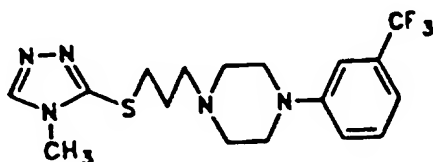
Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien sind literaturbekannt oder  
5 können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch  
10 den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei  
15 oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen  
20 Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeu-  
25 tische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,  
35 ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 14-Methyl-3-[3-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

## a) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

30 g (0,13 mol) m-Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1,3-Bromchlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend eingengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

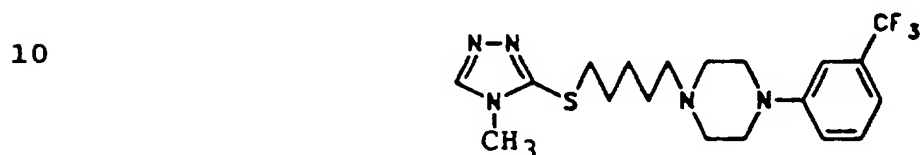
## b) 4-Methyl-3-[3-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

1,15 g (10 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-4H-1,2,4-triazol, 3,1 g (10,1 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei  $100^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde auf 5%ige Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde wieder mit Essigester extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$ ). Es wurden 2,1 g Produkt als gelbliches Öl erhalten (= 55 % Ausbeute).

H-NMR [ $\delta$ , ppm]: 2,02 (2H); 2,55 (2H); 2,61 (4H);  
 3,23 (6H); 3,33 (2H); 3,61 (3H);  
 7,06 (3H); 7,33 (1H); 8,12 (1H)

## 5 Beispiel 2

4-Methyl-3-[5-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-4H-1,2,4-triazol



a) 3-(5-Chloropentylmercapto)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol

15

2,88 g (25 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-4H-1,2,4-triazol, 4,64 g (25 mmol) 1,5-Bromchlorpentan und 5,58 g (25,5 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$ ). Man erhielt 1,9 g Produkt (= 35 % Ausbeute).

20

b) 4-Methyl-3-[5-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

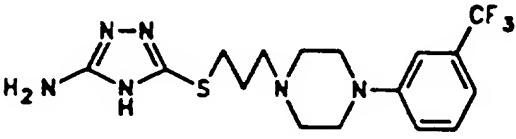
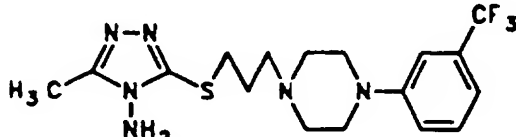
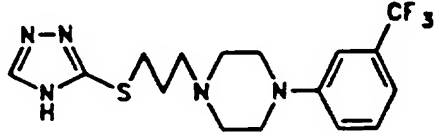
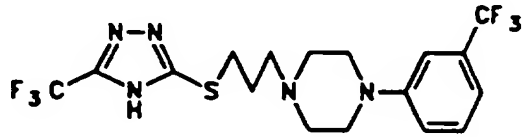
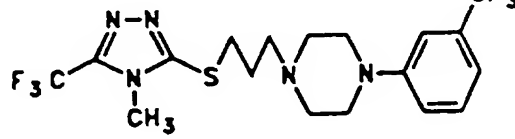
25

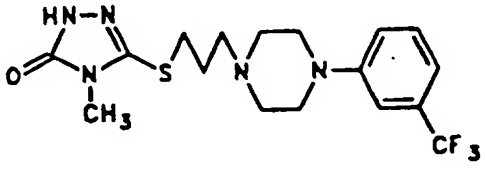
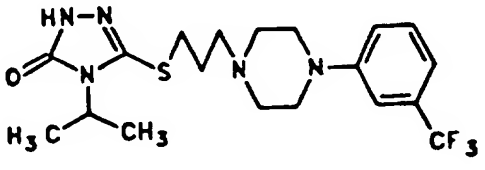
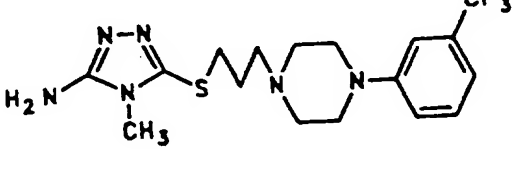
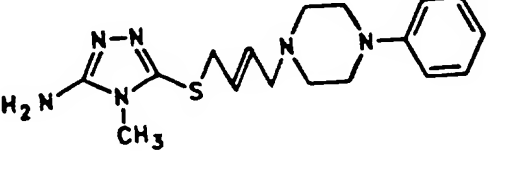
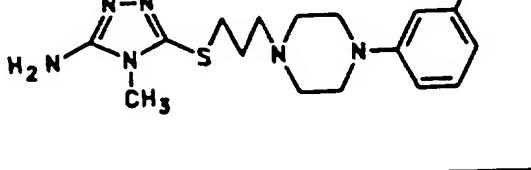
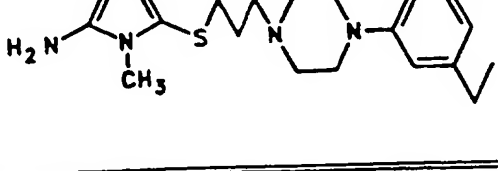
1,9 g (8,66 mmol) Produkt aus 2a), 2,19 g (9,52 mmol) m-Tri-  
 fluormethylphenylpiperazin und 0,96 g (9,52 mmol) Triethyla-  
 min wurden in 5 ml DMF 5 Stunden bei 90°C gerührt. Anschlie-  
 30 ßend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ex-  
 trahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand  
 wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die  
 Mutterlauge eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung  
 (Laufmittel :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$ ) erhielt man 2,1 g Produkt  
 35 (= 59 % Ausbeute)

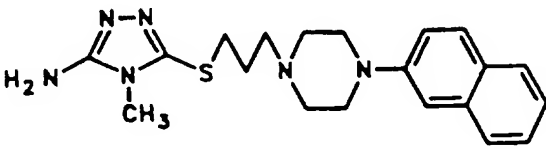
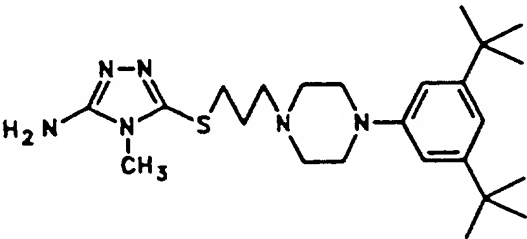
Smp. 70 - 76°C

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:



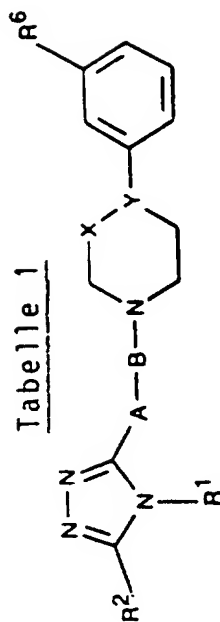
Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR [ $\delta$ , ppm] Smp. [°C]
3		1,83(2H); 2,45(6H); 3,0(2H); 3,27(4H); 6,0(2H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,4(1H); 11,95(1H)
4		1,85(2H); 2,3(3H); 2,45(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,2(4H); 5,8(2H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,4(1H)
5		2,1(2H); 2,7(6H); 3,22(2H); 3,42(4H); 7,1(3H); 7,38(1H); 7,92(1H)
6		200 - 205
7		2,05(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,23(4H); 3,4(2H); 3,65(3H); 7,08(3H); 7,35(1H)

8		2,0(2H);2,53(2H);2,6(4H); 3,13(2H);3,25(7H);7,08(3H); 7,35(1H);9,88(1H)
9		1,5(6H);1,98(2H);2,55(2H); 2,62(4H);3,15(2H);3,22(4H); 4,32(1H);7,08(3H);7,35(1H); 10,0(1H)
10		1,95(2H);2,5(2H);2,58(4H); 3,1(2H);3,22(4H);3,4(3H); 4,4(2H);7,08(3H);7,35(1H)
11		2,52(4H);3,0(2H);3,22(4H); 3,4(3H);3,64(2H);4,96(2H); 5,62(1H);5,72(1H);7,05(3H); 7,3(1H)
12		1,95(2H);2,52(2H);2,6(4H); 3,12(2H);3,22(4H);3,4(3H); 4,2(2H);6,6(1H);7,0(3H); 7,35(1H)
13		1,15(6H);1,75(2H); 2,45(10H);2,9(2H);3,08(4H); 3,3(3H);5,95(2H);6,45(1H); 6,55(2H)

14		166 - 171
15		1,25(18H); 1,75 (2H); 2,4(2H); 2,45(4H); 2,9(2H); 3,1 (4H); 3,35(3H); 5,95(2H); 6,75(2H); 6,88 (1H)

15 In analoger Weise wurden die in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 zusammengestellten erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten.

20 Die in den nachfolgenden Tabellen 4 bis 8 zusammengestellten Verbindungen können ebenfalls in analoger Weise erhalten werden.

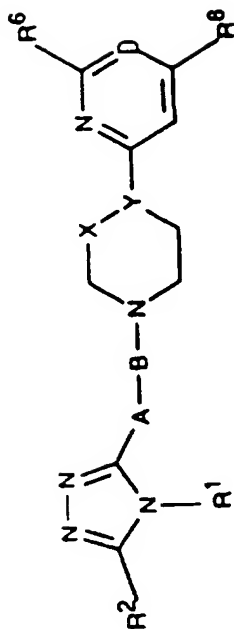


Beisp.Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	X-Y	A	B
16	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
17	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
18	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
19	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -
20	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
21	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
22	n Prop	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
23	i Prop	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
24	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
25	n Prop	NH <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
27	n Prop	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
28	i Prop	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
29	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -

Tabelle 1 (Forts.)

Beisp.Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	X-Y	A	B
30	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -
31	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>
32	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
33	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
34	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
35	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -
36	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH=N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
37	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 2



Beisp.Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	D	R <sup>8</sup>	X-Y	A	B
38	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
39	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Cl	CH	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
40	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	t But	N	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
41	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Pyrrolyl	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
42	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	t But	N	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -
43	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	t But	N	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
44	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	t But	N	t But	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
45	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	i Prop	C-CN	i Prop	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

20

Tabelle 3Physikalische Daten der Verbindungen der Beispiele 16-45

Beisp. Nr.	Schmp. °C	<sup>1</sup> H-NMR
5	16	1,2 (6H); 1,9 (2H); 2,5 (6H); 2,8 (1H); 3,2 (6H); 3,5 (3H); 4,4 (2H); 6,7 (3H); 7,1 (1H)
10	17	194-196° Dihydrochlorid
	18	109-110° Hydrochlorid
15	19	132-134°
	20	1,3 (3H); 2,0 (2H); 2,5 (6H); 3,2 (6H); 3,8 (2H); 4,6 (2H); 7,0 (3H); 7,4 (1H)
20	21	154-155°
	22	1,0 (3H); 1,8 (2H); 2,0 (2H); 2,5 (6H); 3,1 (6H); 3,7 (2H); 4,4 (2H); 7,0 (3H); 7,3 (1H)
25	23	1,2 (6H); 2,0 (2H); 2,3 (6H); 3,1 (6H); 4,1 (2H); 4,3 (1H); 7,0 (3H); 7,2 (1H)
	24	1,2 (3H); 1,8 (2H); 2,4 (2H); 2,5 (4H); 2,9 (2H); 3,1 (4H); 3,8 (2H); 6,0 (2H); 6,9 (1H); 7,0 (3H); 7,3 (1H)
30		
35		

Tabelle 3 (Forts.)

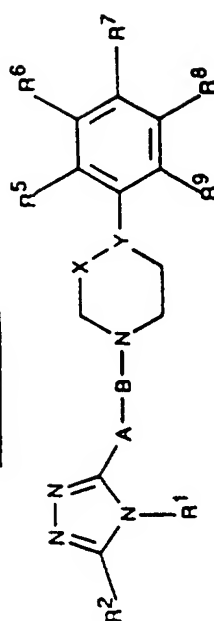
Beisp. Nr.	Schmp. °C	<sup>1</sup> H-NMR
5	25	1,0 (3H); 1,7 (2H); 2,0 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 3,0 (6H), 3,7 (2H), 4,6 (2H); 6,6 (1H); 7,0 (3H); 7,4 (1H)
10	26	1,2 (9H); 1,9 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 2,9 (1H); 3,15 (6H); 3,8 (2H); 6,8 (3H); 7,2 (1H)
15	27	0,9 (3H); 1,2 (6H), 1,7 (2H); 1,9 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 2,8 (1H); 2,9 (2H); 3,2 (4H); 3,4 (2H); 6,8 (3H); 7,3 (1H)
20	28	1,2 (6H); 1,5 (6H); 1,9 (2H); 2,4 (2H); 2,5 (4H); 2,8 (1H); 3,2 (6H), 4,3 (3H); 6,75 (3H), 7,15 (1H)
25	29	118-119°
30	30	164-166° Fumarat
30	31	1,2 (6H); 1,4 (14H), 1,7 (2H); 2,4 (2H), 2,6 (4H), 2,8 (1H); 3,0 (2H); 3,2 (4H), 3,4 (3H), 4,6 (2H), 6,8 (3H); 7,2 (1H)
35		



Tabelle 3 (Forts.)

Beisp. Nr.	Schmp. °C	<sup>1</sup> H-NMR
5		
32		1,7 (8H); 2,4 (2H); 2,6 (4H); 3,0 (2H); 3,3 (4H); 3,5 (7H); 4,8 (2H); 7,1 (3H); 7,3 (1H)
10		
33		1,2 (6H); 1,6 (8H); 2,4 (2H); K 2,6 (4H); 2,9 (1H); 3,1 (2H); 3,2 (4H); 3,3 (7H); 4,8 (2H); 6,8 (3H); 7,2 (1H)
15		
34	234-270° Trihydrochlorid	
20	35	126-129°
	36	93-100°
25	37	234-235° Dihydrochlorid
	38	153-155°
30	39	116-118°
	40	51-60°
	41	65-67°
35	42	67-72°
	43	121-126°
40	44	180-183° Fumarat
	45	130-133°

Tabelle 4



Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
46	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
47	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
48	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
49	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naphthyl	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
50	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	Et	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
51	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	H	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
52	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
53	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
54	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OiProp	iProp	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
55	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
56	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
57	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
58	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
59	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
60	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
61	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 4 (Forts.)

Beiso. Nr.	R1	R2	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
62	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
63	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
64	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
65	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
66	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
67	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	nProp	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
68	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	CN	tBut	Me	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
69	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
70	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
71	iProp	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
72	iProp	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
73	iProp	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
74	iProp	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Napht	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
75	iProp	NH <sub>2</sub>	H	Et	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
76	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
77	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
78	iProp	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
79	iProp	NH <sub>2</sub>	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 4 (Forts.)

Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
80	iProp	NH <sub>2</sub>	H	H	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
81	iProp	NH <sub>2</sub>	H	H	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
82	iProp	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
83	iProp	NH <sub>2</sub>	H	tBut	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
84	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
85	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
86	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
87	iProp	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
88	iProp	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
89	iProp	NH <sub>2</sub>	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
90	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>
91	iProp	NH <sub>2</sub>	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
92	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	nProp	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
93	iProp	NH <sub>2</sub>	H	Ph	CN	tBut	Me	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
94	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
95	iProp	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
96	iProp	NHMe	H	tBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
97	iProp	NHMe	H	tBut	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
98	iProp	NHMe	H	tBut	H	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>

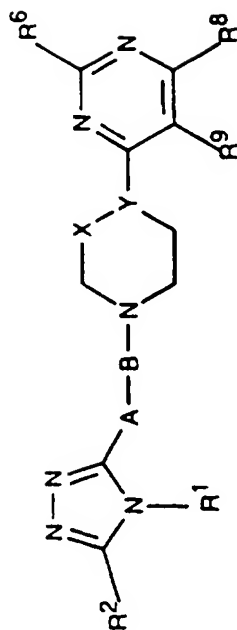
Tabelle 4 (Forts.)

Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
99	iProp	NHMe	H	iProp	H	2-Napht	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
100	iProp	NHMe	H	Et	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
101	iProp	OH	OMe	tBut	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
102	iProp	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
103	iProp	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
104	iProp	OH	OProp	iProp	H	H	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
105	iProp	OMe	H	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
106	iProp	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
107	iProp	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
108	iProp	OMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
109	iProp	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
110	iProp	NHMe	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
111	iProp	NHMe	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
112	iProp	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
113	iProp	NHMe	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
114	iProp	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
115	iProp	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
116	iProp	OH	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 4 (Forts.)

Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
117	iProp	OH	OMe	nProp	F	iBul	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
118	iProp	OMe	H	Ph	CN	iBul	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
119	iProp	OMe	OMe	iBul	F	H	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
120	iProp	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 5



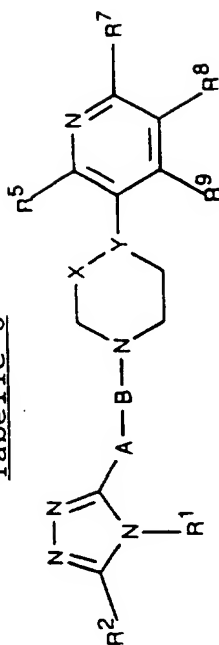
Beisp. Nr.	R1	R2	R6	R8	R9	X-Y	A	B
121	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
122	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	2-Napht	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
123	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
124	CH <sub>3</sub>	NHMe	tBut	cHex	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
125	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
126	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
127	CH <sub>3</sub>	NHMe	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
128	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH=C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
129	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
130	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	tBut	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
131	CH <sub>3</sub>	NHMe	tBut	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
132	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Ph	tBut	Cl	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
133	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	2-Napht	tBut	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 5 (Forts.)

Reisid. Nr.	R1	R2	R6	R8	R9	X-Y	A	B
134	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
135	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
136	iProp	NH <sub>2</sub>	tBut	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
137	iProp	NH <sub>2</sub>	tBut	2-Napht	H	CH=C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
138	iProp	NH <sub>2</sub>	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
139	iProp	NH <sub>2</sub>	tBut	cHex	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
140	iProp	OH	tBut	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
141	nProp	OH	tBut	H	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
142	nProp	OMe	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
143	nProp	OMe	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
144	nProp	NCH <sub>2</sub> Ph	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
145	iProp	OH	tBut	tBut	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
146	iProp	OH	tBut	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
147	iProp	OMe	Ph	tBut	Cl	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
148	nProp	OMe	2-Napht	tBut	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
149	nProp	NCH <sub>2</sub> Ph	tBut	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
150	nProp	NHMe	tBut	H	CH <sub>3</sub>	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -



Tabelle 6

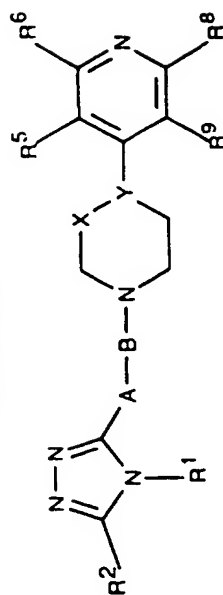


Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
151	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
152	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
153	iProp	NHMe	OMe	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
154	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
155	CH <sub>3</sub>	NHMe	H	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
156	cProp	NH <sub>2</sub>	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
157	CH <sub>3</sub>	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
158	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	tBut	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
159	iProp	NH <sub>2</sub>	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
160	OH	NHMe	H	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
161	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	tBu	OEI	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
162	EI	NH <sub>2</sub>	H	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
163	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Me	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
164	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
165	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	Me	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 6 (Forts.)

Beisp.Nr.	R1	R2	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
166	CH <sub>3</sub>	NHMe	H	CN	tBut	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
167	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Me	H	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
168	iProp	NH <sub>2</sub>	H	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
169	OH	NHMe	OMe	CN	tBut	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
170	CH <sub>3</sub>	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
171	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 7

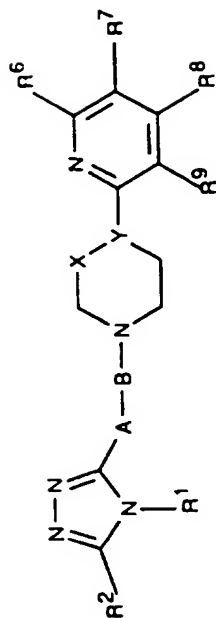


Beisp.Nr.	R1	R2	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
172	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	tBut	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
173	CH <sub>3</sub>	OH	H	tBut	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
174	iProp	NHMe	H	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
175	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	nPropyl	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
176	CH <sub>3</sub>	NHMe	H	CF <sub>3</sub>	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
177	cProp	NH <sub>2</sub>	H	2-Naphyl	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
178	CH <sub>3</sub>	NHMe	OMe	tBut	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
179	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	iProp	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
180	iProp	NH <sub>2</sub>	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
181	OH	NHMe	H	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
182	CH <sub>3</sub>	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
183	Et	NH <sub>2</sub>	CN	tBut	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
184	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
185	OH	NHMe	OMe	tBut	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
186	CH <sub>3</sub>	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 7 (Forts.)

Beisp. Nr.	R1	R2	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
187	Et	NH <sub>2</sub>	Me	tBut	nProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
188	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Me	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
189	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
190	iProp	NH <sub>2</sub>	Me	CF <sub>3</sub>	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
191	CH <sub>3</sub>	OH	H	nProp	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 8



Beisp.Nr.	R1	R2	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
192	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBu	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
193	CH <sub>3</sub>	OH	tBu	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
194	iProp	NHMe	tBu	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
195	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CN	tBu	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
196	CH <sub>3</sub>	NHMe	CF <sub>3</sub>	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
197	cProp	NH <sub>2</sub>	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
198	CH <sub>3</sub>	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
199	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBu	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
200	iProp	NH <sub>2</sub>	tBu	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
201	OH	NHMe	tBu	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
202	CH <sub>3</sub>	OH	H	CN	tBu	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
203	Et	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
204	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	nProp	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
205	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	nProp	CN	tBu	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
206	CH <sub>3</sub>	OH	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

Tabelle 8 (Forts.)

Beisp.Nr.	R1	R2	R5	R7	R8	R9	X·Y	A	B
207	iProp	NHMe	Ph	C≡CH	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
208	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
209	CH <sub>3</sub>	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
210	cProp	NH <sub>2</sub>	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
211	CH <sub>3</sub>	NHMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
212	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	tBut	F	H	Me	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
213	iProp	NH <sub>2</sub>	nProp	CN	tBut	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
214	CH <sub>3</sub>	OH	nProp	C≡CH	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
215	iProp	NHMe	tBut	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
216	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Beispiele für galenische Applikationsformen:

## A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg	Substanz des Beispiels 1
120 mg	Maisstärke
13,5 mg	Gelatine
45 mg	Milchzucker
2,25 mg	Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
6,75 mg	Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

## B) Dragees

20 mg	Substanz des Beispiels 4
60 mg	Kernmasse
70 mg	Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien1) D<sub>3</sub>-Bindungstest

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

### Zellpräparation

Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2  
5 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM  
10 Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

### 15 Bindungstests

Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1  
20 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup>M Spiperon bestimmt.

25 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard  
30 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

### 35 2) D<sub>2</sub>-Bindungstest Membranpräparationen

a) Nucleus caudatus (Rind)



Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei 40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in flüssigem N<sub>2</sub> gelagert.

b) Striatum (Ratte)

Striata von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C) zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1 Woche stabil.

Bindungstest

a) <sup>3</sup>H-Spiperon (D<sub>2low</sub>)

Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM: Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, MgCl<sub>2</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- Totale Bindung: 400 µg Membranen + 0,2 nmol/l <sup>3</sup>H-Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10 µM (+)-Butaclamol.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

5 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillations-  
10 zähler quantifiziert.

Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der  $IC_{50}$ -werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prussoff.  
15

b)  $^3H$ -ADTN ( $D_{2high}$ )

20 Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM  $MnCl_2$  und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

- 25
- Totale Bindung: 300  $\mu g$  Naßgewicht + 1 nM  $^3H$ -ADTN (Du Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D1-Rezeptoren).

- 30
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

35 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4

gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

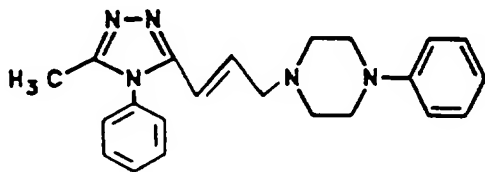
5 Die Auswertung erfolgte wie unter a).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D<sub>3</sub>-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in  
10 der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9  
Rezeptorverbindung

15		D <sub>3</sub> 125 J-Sulpirid K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>2</sub> 3H-Spiperon K <sub>i</sub> [nM]	Selektivität K <sub>i</sub> D <sub>2</sub> /K <sub>i</sub> D <sub>3</sub>
	Beisp.Nr.			
	10	4,5	219	49
20	15	8,8	517	58
	24	1,8	120	67
	41	8,1	1500	185
	42	13,4	2450	182
	37	1,7	300	176
25				

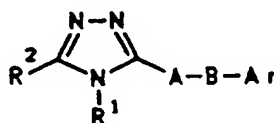
Zum Vergleich wurde die Verbindung der Formel



(US 4,577,020; Beispiel 3) dem obigen D<sub>3</sub>-Bindungstest unterzogen. Es wurde ein K<sub>i</sub>-Wert von 4100 [nM] gefunden, d.h. die Verbindung  
35 besitzt praktisch keine Affinität zum D<sub>3</sub>-Rezeptor.

P a t e n t a n s p r ü c h e

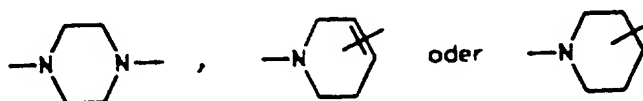
## 1. Triazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkylen-  
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe  
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S,  $\text{NR}^3$ ,  
 $\text{CONR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{CO}$ ,  $\text{COO}$ ,  $\text{OCO}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkylen oder einer  
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



$\text{R}^1$  für H,  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl oder  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Al-  
kyl, das gegebenenfalls durch OH,  $\text{OC}_1\text{-C}_8$ -Alkyl oder  
Halogen substituiert ist, steht;

$\text{R}^2$  die für  $\text{R}^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  
 $\text{CF}_3$ ,  $\text{SR}^3$ , Halogen oder CN steht;

$\text{R}^3$  für H oder  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  
 $\text{OC}_1\text{-C}_8$ -Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist,  
steht;

$\text{R}^4$  die für  $\text{R}^3$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für

$\text{COR}^3$  oder  $\text{CO}_2\text{R}^3$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$ , Halogen, CN,  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ , Halogen,  $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ , OH,  $\text{NO}_2$  oder  $\text{CF}_3$  und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

$\text{R}^1$  für H,  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ , das gegebenenfalls durch OH,  $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$  oder Halogen substituiert ist, steht;

$\text{R}^3$  für H oder  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ , das gegebenenfalls durch OH,  $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$  oder Halogen substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ , Halogen, CN,  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt

sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und A, B, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R<sup>1</sup> für H, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R<sup>2</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für H, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, oder CF<sub>3</sub> steht; und

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Halogen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl

und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

$R^1$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen, steht;

$R^2$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $NR^3R^4$ , wobei  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen,  $OR^4$ , wobei  $R^4$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht, oder  $CF_3$  steht;

A für  $C_1-C_{10}$ -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe  $NR^3$  umfaßt, wobei  $R^3$  wie oben definiert ist;

Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN,  $SR^3$ , Halogen,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl,  $OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $NR^3R^4$ ,  $CHF_2$  und  $CF_3$ , wobei  $R^3$  und  $R^4$  die angegebenen Bedeutungen besitzen.

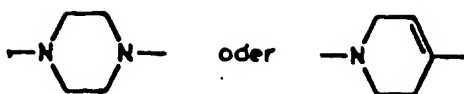
6. Verbindungen nach Anspruch 5 der Formel I, worin

A für  $SC_3-C_{10}$ -Alkylen,  $OC_3-C_{10}$ -Alkylen oder  $NR^3-C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, wobei  $R^3$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht;

$R^1$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht;

$R^2$  die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzt;

B für



steht:

5 Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder CN stehen.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei  
10 Substituenten aufweist, die sich in 3-Stellung bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl ist und der andere Substituent H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin  
15

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;  
20

R<sup>1</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;  
25

R<sup>2</sup> für H, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> oder OR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl stehen;  
30

A für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, wobei R<sup>3</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung; und  
35

B wie in Anspruch 1 definiert ist.



9. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

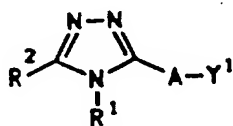
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

R<sup>1</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder OR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht; und

R<sup>2</sup>, A und B wie in Anspruch 8 definiert sind.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

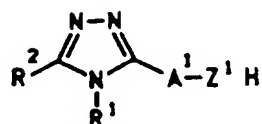
Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>3</sup> umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



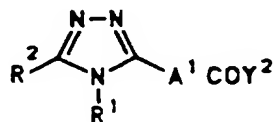
worin  $\text{Z}^1$  für O, S oder  $\text{NR}^3$  steht und  $\text{A}^1$  für  $\text{C}_0$ - $\text{C}_{18}$ -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin  $\text{Y}^1$ , die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und  $\text{A}^2$  für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$ -Alkylen steht, wobei  $\text{A}^1$  und  $\text{A}^2$  zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe  $\text{COO}$  oder  $\text{CONR}^3$  umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



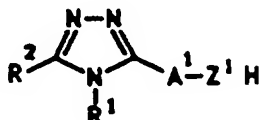
worin  $\text{Y}^2$  für OH,  $\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und  $\text{A}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



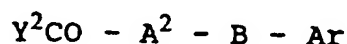
worin  $\text{A}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und  $\text{Z}^1$  für OH oder  $\text{NHR}^3$  steht, umsetzt,

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder  $\text{NR}^3\text{CO}$  umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV



worin  $\text{Z}^1$  für O oder  $\text{NR}^3$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin  $\text{A}^2$  und  $\text{Y}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei in den obigen Formeln  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A, B und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $\text{D}_3$ -Rezeptorliganden ansprechen.

13. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $\text{D}_3$ -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 verabreicht.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 95/02781

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D249/12 C07D249/14 C07D249/08 C07D401/06 C07D401/12  
C07D403/12 C07D401/14 A61K31/41 A61K31/505 A61K31/435  
A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 551 439 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 8 March 1985 siehe Beispiel 14(c)	1-5
A	see the whole document	11-13
A	FR,A,2 552 759 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 5 April 1985 see the whole document	1-13
A	US,A,4 577 020 (M. GALL) 18 March 1986 cited in the application siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 3 und 9	1-13
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 1995

Date of mailing of the international search report

28. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel.: (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns I Application No  
PCT/EP 95/02781

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 8, 15 April 1994 WASHINGTON DC US, pages 1060-2, A.B. REITZ ET AL. 'A new arylpiperazine antipsychotic with high D2/D3/5-HT1A/alpha1A-adrenergic affinity and a low potential for extrapyramidal effects' see the whole document -----</p>	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02781

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Remark: Although Claim 13 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 95/02781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
FR-A-2551439	08-03-85	US-A-	4487773	11-12-84	
		AT-B-	388555	25-07-89	
		AU-B-	579826	15-12-88	
		AU-B-	2995384	03-01-85	
		BE-A-	900038	28-12-84	
		CA-A-	1255310	06-06-89	
		CH-A-	663412	15-12-87	
		CH-A-	662562	15-10-87	
		DE-A-	3423898	03-01-85	
		GB-A, B	2142631	23-01-85	
		GB-A-	2184446	24-06-87	
		GB-A, B	2184447	24-06-87	
		GB-A, B	2185021	08-07-87	
		JP-B-	5024151	06-04-93	
		JP-A-	60036469	25-02-85	
		LU-A-	85442	26-03-85	
		NL-A-	8402028	16-01-85	
		SE-A-	8403460	30-12-84	
		US-A-	4575555	11-03-86	
-----					
FR-A-2552759	05-04-85	US-A-	4613600	23-09-86	
		AT-B-	387963	10-04-89	
		AU-B-	561460	07-05-87	
		AU-B-	3364884	04-04-85	
		BE-A-	900714	28-03-85	
		CA-A-	1237723	07-06-88	
		CH-A-	661924	31-08-87	
		DE-A-	3435745	11-04-85	
		DK-B-	169546	28-11-94	
		GB-A, B	2147297	09-05-85	
		IE-B-	58084	30-06-93	
		JP-C-	1832053	29-03-94	
		JP-A-	60100560	04-06-85	
		LU-A-	85561	04-06-85	
		NL-A-	8402946	16-04-85	
		SE-B-	465928	18-11-91	
		SE-A-	8404869	31-03-85	
		-----			
		US-A-4577020	18-03-86	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 95/02781

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D249/12 C07D249/14 C07D249/08 C07D401/06 C07D401/12  
C07D403/12 C07D401/14 A61K31/41 A61K31/505 A61K31/435  
A61K31/53

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.

X	FR,A,2 551 439 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 8.März 1985 siehe Beispiel 14(c)	1-5
A	siehe das ganze Dokument ---	11-13
A	FR,A,2 552 759 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 5.April 1985 siehe das ganze Dokument ---	1-13
A	US,A,4 577 020 (M. GALL) 18.März 1986 in der Anmeldung erwähnt. siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 3 und 9 ---	1-13

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M



## C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beur. Anspruch Nr.
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 8, 15. April 1994 WASHINGTON DC US, Seiten 1060-2, A.B. REITZ ET AL. 'A new arylpiperazine antipsychotic with high D2/D3/5-HT1A/alpha1A-adrenergic affinity and a low potential for extrapyramidal effects' siehe das ganze Dokument -----</p>	1-13

**Teil I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

gemäß Artikel 17(2)(a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

- ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche im Hinblick auf die angeführten Wirkungen der Verbindung durchgeführt.
- ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
- ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Teil II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

- ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_.
- ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internus des Aktenzeichens

PCT/EP 95/02781

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2551439	08-03-85	US-A- 4487773	11-12-84
		AT-B- 388555	25-07-89
		AU-B- 579826	15-12-88
		AU-B- 2995384	03-01-85
		BE-A- 900038	28-12-84
		CA-A- 1255310	06-06-89
		CH-A- 663412	15-12-87
		CH-A- 662562	15-10-87
		DE-A- 3423898	03-01-85
		GB-A, B 2142631	23-01-85
		GB-A- 2184446	24-06-87
		GB-A, B 2184447	24-06-87
		GB-A, B 2185021	08-07-87
		JP-B- 5024151	06-04-93
		JP-A- 60036469	25-02-85
		LU-A- 85442	26-03-85
		NL-A- 8402028	16-01-85
		SE-A- 8403460	30-12-84
		US-A- 4575555	11-03-86
FR-A-2552759	05-04-85	US-A- 4613600	23-09-86
		AT-B- 387963	10-04-89
		AU-B- 561460	07-05-87
		AU-B- 3364884	04-04-85
		BE-A- 900714	28-03-85
		CA-A- 1237723	07-06-88
		CH-A- 661924	31-08-87
		DE-A- 3435745	11-04-85
		DK-B- 169546	28-11-94
		GB-A, B 2147297	09-05-85
		IE-B- 58084	30-06-93
		JP-C- 1832053	29-03-94
		JP-A- 60100560	04-06-85
		LU-A- 85561	04-06-85
		NL-A- 8402946	16-04-85
		SE-B- 465928	18-11-91
		SE-A- 8404869	31-03-85
US-A-4577020	18-03-86	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**